

Таблица 1
Составные компоненты индекса гистологической активности (ИГА) по R.G.Knodell и соавт. (1981) и стадии патологического процесса по V.Desmet и соавт. (1995)

Компоненты	Баллы
Перипортальные некрозы (с мостовидными или без них):	
А.Отсутствуют	0
Б.Слабо выраженные ступенчатые некрозы	1
В.Умеренно выраженные ступенчатые некрозы, захватывающие менее чем 50% периметра большинства портальных трактов	3
Г.Выраженные ступенчатые некрозы, захватывающие более чем 50% периметра большинства портальных трактов	4
Д.Умеренно выраженные ступенчатые некрозы плюс мостовидные некрозы	5
Е.Выраженные ступенчатые некрозы плюс мостовидные некрозы	6
Ж.Мультилобулярные некрозы	10
Внутридолевые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов:	
А.Отсутствуют	0
Б.Слабо выраженные (ацидофильные тельца, баллонная дегенерация и/или рассыпанные фокусы гепатоцеллюлярных некрозов в менее 1/3 долек или узлов)	1
В.Умеренно выраженные, захватывающие 1/3-2/3 долек или узлов	3
Г.Выраженные, захватывающие более 2/3 долек или узлов	4
Портальное воспаление:	
А.Нет портального воспаления	0
Б.Слабо выраженное (единичные воспалительные клетки в менее 1/3 портальных трактов)	1
В.Умеренно выраженное (повышенное количество воспалительных клеток в 1/3-2/3 портальных трактов)	3
Г.Выраженное (плотно заполненные воспалительными клетками более 2/3 портальных трактов)	4
Фиброз:	
А. Нет фиброза	0
Б. Портальный фиброз (слабый)	1
В. Порто-портальные септы (умеренный)	2
Г. Порто-центральные септы (тяжелый)	3
Д. Цирроз	4

ряда исследователей при так называемом "носителе" вируса гепатита В морфологические признаки гепатита обнаруживаются в 87-90% случаев, а у "носителей" вируса гепатита С - в 82-98% [4,5,22,31,38,41]. Безусловно, ранняя диагностика позволяет своевременно назначать адекватное лечение, поскольку большие компенсаторные возможности печени приводят к тому, что соответствующая клинико-биохимическая симптоматика появляется лишь при выраженных гистологических изменениях в органе.

Рисунок 1
Степень активности (ИГА) и выраженность фиброза (Ф) в баллах при различных клинических формах ГВ (n=181) и ГС (n=309)

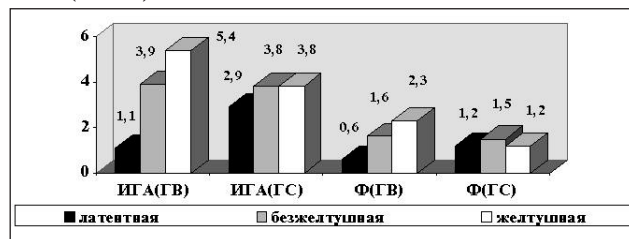
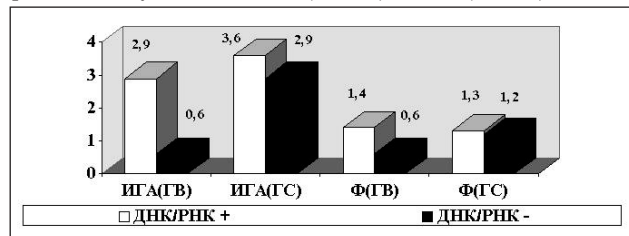


Рисунок 2
Степень активности (ИГА) и выраженность фиброза (Ф) в баллах в зависимости от наличия активной вирусной репликации у больных ХГВ (n=106) и ХГС (n=270)



Необходимо отметить, что нередко для оценки прогноза заболевания пункционную биопсию печени у одного и того же пациента приходится выполнять не один раз. По данным А.Ф.Блюгера и И.Н.Новицкого (1988), с помощью пункционной биопсии удается в 75% случаев подтвердить или уточнить клинический диагноз, в 25% случаев изменить его [2]. Огромное значение прижизненной биопсии печени заключается и в том, что полученный материал возможно исследовать молекулярно-биологическими методами, в частности, с помощью полимеразной цепной реакции на предмет обнаружения РНК или ДНК вирусов парентеральных гепатитов. Кроме того, в настоящее время характер морфологических изменений, в первую очередь выраженность фиброза печени, является одним из основных критериев для определения показаний к назначению этиопатогенетической терапии. Наконец, гистологические исследования гепатобиоптатов следует осуществлять повторно для контроля за ходом лечения и окончательной оценки эффективности противовирусной терапии.

Одной из главнейших задач при морфологической диагностике вирусных гепатитов является установление степени активности и стадии патологического процесса в печени. В настоящее время большинство гепатологов для определения степени активности воспаления используют индекс гистологической активности (ИГА), предложенный R.G.Knodell и соавт. (1981) и в дальнейшем модифицированный (без четвертой составляющей, характеризующей выраженность фиброза), а для диагностики стадии патологического процесса применяют градацию, предложенную V.Desmet и соавт. (1995) (таблица 1). Соответственно этим классификациям, различают гепатит с минимальной активностью (ИГА 1-3 балла), со слабо выраженной активностью (ИГА 4-8 баллов), с умеренной активностью (ИГА 9-12 баллов) и с выраженной активностью (ИГА 13-18 баллов), а также степень фиброза (отсутствие, слабый, умеренный, тяжелый и цирроз) [7].

Необходимо отметить, что в практической деятельности гистологические заключения патологоанатомов нередко различаются между собой по суммарной балльной оценке. В этой связи целому ряду ведущих специалистов-морфологов было предложено независимо друг от друга описать большое количество одних и тех же гепатобиоптатов, полученных от 363 больных ХГС, в соответствии с установленными классификационными требованиями. Впоследствии на основании этих заключений при использовании пошагового дискриминантного анализа и других статистических методов была разработана стандартизированная классификационная система METAVIR. Эта классификация во многом соответствует вышеуказанным данным. В частности, различают 4 степени активности патологического процесса (A0 - отсутствие, A1 - минимальная, A2 - умеренная, A3 - выраженная) и 5 стадий

Рисунок 3
Степень активности (ИГА) и выраженность фиброза (Ф) в баллах в зависимости от наличия цитолитического синдрома у больных ХГВ (n=146) и ХГС (n=323)

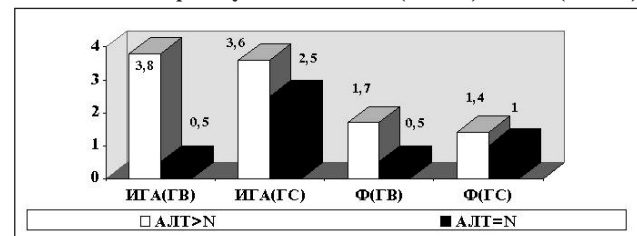


Рисунок 4
Сравнительная частота обнаружения РНК HCV в крови и ткани печени у больных ХГС (n=63)

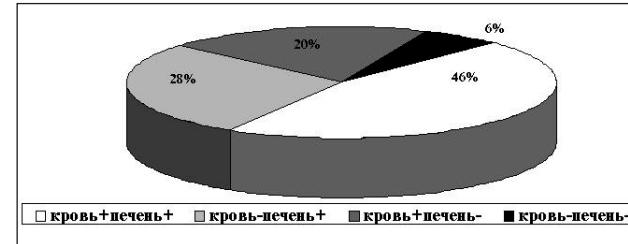
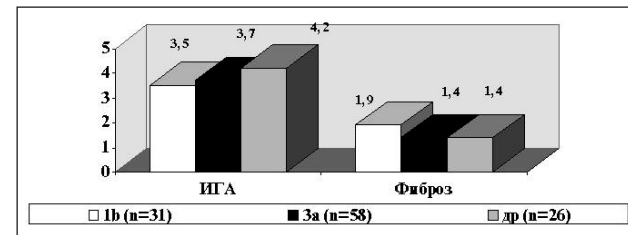


Рисунок 5
Степень активности (ИГА) и выраженность фиброза в баллах в зависимости от генотипа HCV



фиброза (F0 - отсутствие, F1 - слабый, F2 - умеренный, F3 - тяжелый, F4 - цирроз) [17,42].

Большое значение морфологическим исследованиям уделяется в связи с тем, что не всегда клинико-лабораторные показатели отражают и характеризуют реальную картину патологического процесса в печени при парентеральных вирусных гепатитах. В большей степени это относится к вирусному гепатиту С [8]. Так, большинство авторов склоняются к мнению, что при вирусном гепатите В существует прямая зависимость между степенью активности и стадией патологического процесса в печени, с одной стороны, и выраженностью клинической симптоматики, цитолитического синдрома, активной вирусной репликации, с другой стороны [23,24]. В наших исследованиях у больных ХГВ молодого возраста отмечалась четкая прямая корреляционная взаимосвязь между выраженностью гистологических изменений и нарастанием клинической манифестации (рисунок 1), обнаружением в крови активной вирусной репликации (по выявлению ДНК HBV методом ПЦР, рисунок 2) и наличием цитолитического синдрома (повышение активности АЛТ более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы, рисунок 3). В частности, гепатит с минимальной активностью воспаления (ИГА 1-3 балла) при латентных формах HBV-инфекции наблюдался в 81% случаев, при безжелтушных - в 53% и при желтушных - лишь в 6%. Однако только при появлении желтухи гепатит с умеренной активностью (ИГА 9-12 баллов) выявлялся в 11%. Кроме того, он регистрировался в 7 раз чаще при обнаружении в крови ДНК HBV (35%), чем при ее отсутствии (5%), и в 25 раз чаще при наличии повышенной активности АЛТ (50%) по сравнению с ее нормальными значениями (2%).

В свою очередь, мы не получили убедительной зависимости выраженности клинической симптоматики от степени патоморфологических изменений в печени у молодых пациентов с ХГС (рисунок 1). Так, гепатит с минимальной активностью патологического процесса при латентных формах HCV-инфекции отмечался в 56% случаев, при безжелтушных - в 44% и при желтушных - в 45%, а гепатит со слабо выраженной активностью (ИГА 4-8 баллов) - в 42%, 56% и 55%, соответственно.

Необходимо отметить, что при HCV-инфекции, с одной стороны, большинство авторов ассоциируют различные некро-воспалительные изменения в печени с наличием РНК HCV [31,36,44,45,53], отвергая точку зрения ряда ученых о существовании "здоровых РНК-положительных носителей" [19,22]. С другой стороны, большая часть исследователей не находят зависимости между выражен-

ностью активной вирусной репликации ("вирусной нагрузкой") и степенью активности патологического процесса в печени [39,40,46,47]. По данным литературы, сведения о наличии при HCV-инфекции корреляции между уровнем АЛТ и выраженностью морфологических изменений также неоднозначны. Одни авторы подтверждают наличие взаимосвязи между цитоллизом гепатоцитов и степенью активности воспаления в печени [49,50,51,54]. Остальные исследователи отрицают эту зависимость, ссылаясь на тот факт, что существует определенная группа больных с нормальными показателями АЛТ, но в фазе активной вирусной репликации и с выраженными гистологическими изменениями [20,52]. В наших исследованиях у молодых пациентов с ХГС выраженность патоморфологических изменений в печени с обнаружением в крови РНК HCV (рисунок 2) и повышением активности АЛТ (рисунок 3) нарастала незначительно, в гораздо меньшей степени, чем у больных ХГВ. Более того, мы не смогли установить взаимосвязь между выраженностью некро-воспалительных изменений и "вирусной нагрузкой" при количественном анализе.

В этой связи, данные результаты можно объяснить тем, что если при ГВ существует фаза интеграции и патогенез иммуноопосредован, то при ГС фаза интеграции отсутствует, поскольку жизненный цикл вируса не включает промежуточной ДНК [14]. Косвенным подтверждением этому являются результаты, полученные при одновременном исследовании крови и биоптатов печени методом ПЦР у 63 больных латентной HCV-инфекцией (рисунок 4). При этом в 46% случаев РНК HCV определялась и в крови, и в гепатобиоптатах; в 20% - только в крови; в 28% - только в гепатобиоптатах. Однако между обнаружением РНК в крови и печеночной ткани не наблюдалось никакой взаимосвязи ($r=-0,13$; $p=0,502$). Необходимо отметить, что только у 6% пациентов РНК HCV отсутствовала как в крови, так и в ткани печени. Анализируя представленные данные, можно заключить, что практически все лица с наличием анти-HCV являются инфицированными вирусом ГС, и следует вести разговор о персистирующей HCV-инфекции. Кроме того, у больных ХГС в печени формируются патологические процессы двух типов. Один - внутридолевой, обусловленный непосредственным гепатоцитопатическим действием вируса и приводящий к развитию цитолитического синдрома. Другой - с преимущественной локализацией в портальных трактах. Он в существенной степени зависит от наличия РНК HCV в крови и достоверно определяет выраженность морфологических изменений за счет иммуноопосредованного компонента воспаления [1,5,6,10,13,21,28].

Неоднозначные результаты получены при сопоставлении патоморфологических изменений в печени у больных хроническим ГС, вызванным разными генотипами вируса. Некоторые авторы полагают, что при 1 генотипе HCV (особенно 1b) гистологические изменения более значительны, чем при других генотипах [18,51]. Однако в большей части работ существенных различий не отмечается [29,30,35,44,47]. В наших исследованиях мы не получили достоверной зависимости между гистологическими изменениями в печени и генотипом HCV (рисунок 5). Так, у пациентов, инфицированных 1b генотипом ВГС, активность воспаления в печени оказалась даже несколько ниже, чем у лиц с другими генотипами возбудителя. С другой стороны, статистически незначимая большая выраженность фиброза при 1b генотипе HCV ассоциировалась с большей длительностью инфекции и более старшим возрастом больных.

Заслуживают внимания результаты, полученные нами при гистологическом исследовании гепатобиоптатов у больных с симптомокомплексом острого гепатита (поступали в инфекционные стационары с диагнозом "вирусный гепатит, желтушная форма"). При этом с высокой частотой (в 89% при ГВ и в 90% при ГС) определялся фиброз различной степени выраженности. Это могло свидетельствовать о хроническом течении вирусного гепатита, а появление синдрома нарушения пигментного обмен-

Таблица 2
Основные критерии эффективности противовирусной терапии у больных ХГВ

Автор	Препарат	Сероконверсия HBeAg	Нормализация АЛТ	Гистологическое улучшение
Lai C.L. et al., 1998 (n=358)	ламивудин	17%	72%	62%
	плацебо	6%	24%	30%
Dienstag J.L. et al., 1999 (n=137)	ламивудин	20%	41%	67%
	плацебо	7%	7%	30%
Schalm S.W. et al., 2000 (n=229)	ламивудин	20%	57%	49%
	ИФН	21%	29%	46%
	лам+ИФН	29%	38%	37%
Barbaro G. et al., 2001 (n=151)	ламивудин	15%	-	27%
	лам+ИФН	29%	-	46%
Dusheiko G., 2002 (n=171)	адефовир	12%	48%	53%
	плацебо	6%	16%	25%

Таблица 3
Влияние противовирусной терапии на гистологическую активность (ИГА) и прогрессирование фиброза (Ф) у больных ХГС в зависимости от вирусологического ответа

Группы больных (n)	Улучшение (%)		Стабилизация (%)		Ухудшение (%)	
	ИГА	Ф	ИГА	Ф	ИГА	Ф
Все больные (3010)	55	20	31	65	14	15
Устойчивый ответ (1094)	86	25	12	68	2	7
Решидив (464)	43	16	36	67	21	17
Отсутствие ответа (1452)	36	17	43	62	21	21

на, вероятно, было связано с обострением (реактивацией) инфекционного процесса. Здесь необходимо подчеркнуть, что только результаты морфологического исследования помогли установить окончательный диагноз. В свою очередь, при гистологическом исследовании гепато-биоптатов у больных желтушными формами микст-гепатитов В+С фиброзирование обнаруживалось несколько реже (66%). Это позволило предположить, что одномоментное внедрение в организм двух гепатотропных вирусов вызывает более раннюю манифестацию инфекционного процесса, который в большинстве случаев моногепатитов протекает первично латентно. С другой стороны, степень активности некро-воспалительных изменений в печени у пациентов с микст-гепатитом, обусловленная главным образом течением HBV-инфекции, занимала промежуточное положение между моногепатитами, что в совокупности с различными клинико-лабораторными признаками (промежуточное положение по степени тяжести, редкая одновременная регистрация маркеров активной вирусной репликации, более быстрая элиминация ВГВ на фоне персистенции ВГС и др.) могло косвенно указывать на взаимное подавление возбудителей при сочетанной HBV/HCV-инфекции [3].

Клинические патоморфологи располагают рядом специфических и неспецифических (косвенных) маркеров для верификации гепатитов В и С. Так, характерными, хотя и непостоянными, гистологическими маркерами вирусной этиологии при HBV-инфекции являются матово-стекловидные гепатоциты (крупные клетки с бледно-эозинофильной мелкозернистой цитоплазмой, с ядром, смещенным к оболочке клетки и отделенным от цитоплазмы светлым ободком), встречающиеся, по данным A.J.Czaja и соавт. (1993), в 36% случаев хронического гепатита В, и гепатоциты с "песочными ядрами" (хроматин в них располагается по периферии) [11,23]. Кроме того, для выявления HBsAg в гепатоцитах T.Shikata и соавт. (1974) предложили окрашивать парафиновые срезы печени альдегид-фузином и орсеином. При этом оказалось, что распределение в одном срезе клеток, содержащих HBsAg, не является равномерным, а сопоставление числа антигенсодержащих гепатоцитов с выраженностью морфологических изменений не выявило какой-либо корреляции [9,15]. В наших исследованиях матово-стекловидные гепатоциты встречались в 54,6% случаев. Их количество достоверно коррелировало с положительной реакцией на HBsAg по Шиката, которая в свою очередь имела статистически значимую корреляционную связь с удельным объемом многоядерных и пролиферирующих гепато-

цитов. Эти компенсаторно-приспособительные изменения, возможно, обусловлены изменениями ДНК гепатоцитов в процессе взаимодействия их с возбудителем.

Гистологическая картина вирусного ГС также имеет несколько особенностей, однако, в отличие от ГВ, они являются неспецифическими. Среди них наиболее часто встречаются лимфоидные фолликулы в портальных трактах (в 49-89% случаев по данным разных авторов), изменения со стороны желчных проточков (в 11-91% наблюдений) и стеатоз гепатоцитов (у 47-72% обследованных) [12,37]. По результатам собственных исследований лимфоидные фолликулы в перипортальной соединительной ткани наблюдались в 17,8%. Эти плотные скопления лимфоидных клеток в виде округлых образований встречались значительно реже, чем по данным литературы, что, вероятно, связано с небольшой длительностью инфекции у большинства обследованных. Необходимо отметить, что появление лимфоидных фолликулов достоверно коррелировало с некоторыми показателями активности воспалительного процесса в области портальных трактов: удельным объемом лимфоцитов и макрофагов в перипортальной соединительной ткани, портальной инфильтрацией, перипортальными некрозами. Другой признак ГС, по данным литературы, - жировая дистрофия гепатоцитов - в наших исследованиях встречался, примерно, с той же частотой, что и при ГВ (28,8%). Однако в отличие от HBV-инфекции проявилась тенденция взаимосвязи активности воспаления и жировой дистрофии печени, что подтверждалось статистически значимыми корреляциями последней с обнаружением лимфоидных фолликулов и вакуолизацией цитоплазмы гепатоцитов. Гистологические признаки поражения желчных проточков при ГС, описываемые в литературе, выявлялись не часто. Косвенным подтверждением их повреждения была отрицательная достоверная корреляция между удельным объемом желчных проточков в перипортальной соединительной ткани и выраженностью ее лимфоидной инфильтрации, которая отсутствовала при ГВ. Невысокая частота обнаружения данного признака, как и стеатоза гепатоцитов, вероятно, также была связана с молодым возрастом и небольшой длительностью HCV-инфекции у большинства обследованных пациентов.

Помимо доминирующей роли морфологических исследований в диагностике парентеральных вирусных гепатитов, результаты пункционной биопсии печени также активно используются для оптимизации тактики лечения и определения эффективности противовирусной терапии. В настоящее время, особенно благодаря различным мультицентровым исследованиям, уже накоплен большой материал по гистологической оценке эффективности различных этиотропных препаратов для лечения гемоконтактных вирусных гепатитов.

В таблице 2 представлены результаты некоторых рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных за последние годы, где приведены основные критерии эффективности, включая и гистологические, противовирусной терапии у больных ХГВ [16,25,26,33,48]. Обращает на себя внимание тот факт, что гистологическое улучшение (снижение по шкале Кноделя на 2 балла и более при отсутствии прогрессирования фиброза) наблюдается в 2-3 раза чаще, чем вирусологический ответ, а примерно у половины пациентов - чем показатель биохимической ремиссии.

Относительно короткий промежуток времени с момента начала изучения гепатита С (10-15 лет) ознаменовался значительным прогрессом в его лечении. Так, в целом частота устойчивого вирусологического ответа выросла с 19% при назначении монотерапии ИФН-α в течение 12 месяцев до 61% при использовании комбинации пегилированного ИФН-α с рибавирином. Более того, по-

казатель гистологического ответа (41-73%) значительно превысил показатель вирусологической ремиссии [27,32,34,55]. В этой связи заслуживают внимания объединенные результаты лечения 3010 больных ХГС, которым в 4 рандомизированных исследованиях проводили биопсию печени до и через 6 месяцев наблюдения после окончания различных схем противовирусной терапии (таблица 3) [43].

Следует отметить, что даже у пациентов с отсутствием ответа на противовирусную терапию и рецидивом после окончания лечения через 6 месяцев наблюдения довольно часто отмечалась не только стабилизация, но и улучшение морфологической картины. В свою очередь, интересные данные были получены при сопоставлении гистологических параметров в зависимости от варианта этиотропной терапии (ИФН, ПИФН, ИФН+Р, ПИФН+Р). Так, снижение некро-воспалительной активности чаще обнаруживалось при сочетании ИФН-α с рибавирином по сравнению с моноинтерферонотерапией. Напротив, ни одна из схем противовирусной терапии существенно не отличалась от других по влиянию на прогрессирование фиброза в печени. При этом у 75 (49%) из 153 больных наблюдалось обратное развитие цирроза печени.

Таким образом, антифибротическое действие интерферона-α было подтверждено в рандомизированных исследованиях на большом количестве больных. Безусловно, это крайне важно с учетом недостаточности высокой устойчивости вирусологического ответа, поскольку открывает перспективы длительной интерферонотерапии даже одним препаратом при отсутствии противовирусного эффекта с целью угнетения фиброгенеза и предупреждения прогрессирования ХГС в цирроз печени. В этой связи заслуживают внимания результаты, полученные Shiffman M.L. и соавт. (1999) у 20 больных, у которых вирусологический ответ на моноинтерферонотерапию 5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 30 месяцев не был достигнут. Однако в 85% случаев отмечалось снижение ИГА на 2 балла и более, а в 55% - снижение стадии фиброза на 1 пункт и более. В настоящее время проводятся несколько клинических исследований по оценке эффективности интерферона у больных ХГС без вирусологического ответа с целью изучения длительного - в течение нескольких лет - эффекта препарата на процессы фиброгенеза.

Что касается результатов биопсии печени в качестве показаний для назначения противовирусной терапии у больных ХГС, то с учетом вышеизложенного очевидно необходимо начала лечения при умеренном и более выраженном фиброзе. При слабом фиброзе или его отсутствии больных можно наблюдать. Это в большей степени относится к пациентам с I генотипом и нормальной активностью АЛТ, где устойчивость вирусологического ответа на фоне комбинированной терапии до конца не установлена. Повторная биопсия печени с целью определения темпов прогрессирования фиброза и показаний для начала этиотропного лечения проводится, как правило, не ранее чем через 3-5 лет после первой, особенно если сохраняется нормальная активность АЛТ и отсутствуют факторы, стимулирующие фиброгенез.

В заключение, подводя итог, необходимо еще раз отметить огромную значимость морфологических исследований при любых клинических формах и вариантах парентеральных вирусных гепатитов. Биопсия печени является приоритетным методом в диагностике скрыто протекающих гепатитов В и С, позволяющим практически исключить так называемое "носительство" данных возбудителей. Последнее при углубленном обследовании, как правило, оказывается одним из проявлений латентной формы болезни. Безусловно, это коренным образом меняет тактику лечения. Необходимо отметить, что только после гистологических исследований у пациентов с желтушными формами гепатитов В и С нам удалось в большинстве случаев установить обострение (реактивацию) хронического инфекционного процесса. Полученные данные наводят на мысль, что острая фаза в значительно большем числе случаев, чем было принято считать прежде, протекает бессимптомно, а количество больных, переносящих инфекцию в латентной форме, существенно выше, чем предполагалось ранее.

Несомненную роль гистологических исследований в изучении механизмов развития патологического процесса и особенностей диагностики вирусного гепатита В ярко демонстрирует наличие достоверной сильной прямой зависимости между морфологическими изменениями, с одной стороны, и клинической манифестацией, активной вирусной репликацией, цитолизом гепатоцитов, с другой стороны, что обусловлено наличием двух фаз репродукции возбудителя (репликация/интеграция) и иммуноопосредованным патогенезом. Напротив, при вирусном гепатите С слабо выраженная зависимость между гистологическими изменениями и клинико-лабораторными проявлениями связана с присутствием постоянной вирусной репликации (нередко внепеченочной) на фоне формирования в печени двух типов патологических процессов. Один - внутридолевой, обусловленный непосредственным гепатоцитопатическим действием возбудителя. Другой - с преимущественной локализацией в портальных трактах, связанный с иммуноопосредованным компонентом воспаления. При этом РНК HCV чаще обнаруживается в ткани печени, чем в крови, что также необходимо учитывать при выборе адекватного лечения.

Наконец, повторные морфологические исследования высокоинформативны при динамическом наблюдении за больными, а также в качестве одного из основных показаний к назначению и критерию эффективности противовирусной терапии, поскольку улучшение гистологической картины на фоне лечения происходит гораздо чаще, чем вирусологический и биохимический ответ. Это крайне важно для пациентов, в том числе и с психологической точки зрения, учитывая длительность, напряженность и дороговизну современной терапии. Таким образом, все вышеизложенное действительно подтверждает огромную актуальность морфологических исследований в научно-практической гепатологии, а деятельность клинициста в этой области медицины на современном этапе без изучения данных аспектов просто немыслима.

Литература:

1. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь - вирусные гепатиты. М.: Амипресс, 1999. - 304 с.
2. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Вирусные гепатиты. Рига: Звайгзне, 1988. - 414 с.
3. Гусев Д.А. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика манифестных форм микст-гепатита В+С у лиц молодого возраста. Автореф.дис. ... канд.мед.наук. СПб, 2001.
4. Евдокимова Т.В. Носительство антигена гепатита В (патогенез, клинико-морфологическая характеристика, исходы, диспансерное наблюдение). Автореф.дис. ... д-ра мед.наук. Ленинград, 1990.
5. Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста. Автореф.дис. ... д-ра мед.наук. СПб, 2000.
6. Ключарева А.А. Хронические гепатиты В и С (критерии диагностики, клиника, патоморфогенез, интерферонотерапия): Автореф.дис. ... д-ра мед.наук. Минск, 1998.
7. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант, 1999. - 104 с.
8. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Мукомолов С.Л. и др. Критерии диагностики различных форм вирусного гепатита С у лиц молодого возраста. Воен.-мед. журн., 1999, 12: 40-45.
9. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология

печени. М.: Медицина, 1985.

10. Оленина Л.В., Соболев Б.Н. Тканевой тропизм вируса гепатита С. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы, 1999, 1 (5): 11-17.
11. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. М.: Медицина, 1989.
12. Серов В.В. Морфологическая верификация хронических вирусных гепатитов и алкогольных гепатитов. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1998, 8 (5): 26-29.
13. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. - М.: Медицина, 2002. - 384 с.
14. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: ТЕЗА, 1998. - 306 с.
15. Чирский В.С. Патологоанатомические изменения в печени у лиц призывного возраста - носителей вирусов гепатита В и С: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. СПб., 1997.
16. Barbaro G., Zechini F., Pellicelli A.M. et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. A multicenter, randomized trial. J.Hepatol., 2001, 34, Suppl.1: 136.
17. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology, 1996, 24 (2): 289-293.
18. Booth J.C., Foster G.R., Levine T. et al. The relationship to genotype in chronic HCV infection. Liver, 1997, 17 (3): 144-151.
19. Brillanti S., Folli M., Gaiani S. et al. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. Lancet, 1993, 341 (8843): 464-465.
20. Cahen D.L., van Leeuwen D.J., ten Kate F.J.W. et al. Do serum ALAT values reflect the inflammatory activity in the liver of patients with chronic hepatitis? Liver, 1996, 16 (2): 105-109.
21. Chang M., Marquardt A.P., Wood B.L. et al. In situ distribution of hepatitis C virus replicative-intermediate RNA in hepatic tissue and its correlation with liver disease. J. Virol., 2000, 74(2): 944-955.
22. Coltorti M., Romano M., Persico M. et al. Hepatitis C virus RNA in serum and liver histology in asymptomatic anti-HCV positive subjects. Infection, 1995, 23 (1): 33-40.
23. Czaja A.J., Carpenter H.A. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. Gastroenterology, 1993, 105 (6): 1824-1832.
24. De Franchis R., Meucci G., Vecchi M. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. Ann.Intern.Med., 1993, 118 (3): 191-194.
25. Dienstag J.L., Schiff E.R., Wright T.L. et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N.Engl.J.Med., 1999, 341 (17): 1256-1263.
26. Dusheiko G. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of HBeAg - Positive Chronic Hepatitis B. International EASL Consensus Conference on Hepatitis B: Manuscripts, Geneva, 2002: 183-196.
27. Fried M.W., Schiffman M.L., Reddy R., et al. Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. New Engl. J. of Med, 2002, 347(13): 975-982.
28. Gonzalez R.P., Davis G.L., Lau Y.N. Pathogenetic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. J.Hepatol., 1994, 21 (2): 255-259.
29. Grassi G., Pozzato G., Moretti M., Giacca M. Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in liver biopsies by competitive reverse transcription and polymerase chain reaction. J.Hepatol., 1995, 23 (4): 403-412.
30. Guido M., Ruge M., Thung S.N. et al. Hepatitis C virus serotypes and liver pathology. Liver, 1996, 16 (6): 353-357.
31. Healey C.J., Chapman R.W.G., Fleming K.A. Liver histology in hepatitis C infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminases. Gut, 1995, 37 (2): 274-278.
32. Heathcote E.J., Shiffman M.L., Cooksley W.G.E. et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. New Engl. J. of Med, 2000, 343(23): 1673-1680.
33. Lai C.L., Chien R.N., Leung N.W. et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N.Engl.J.Med., 1998, 339 (2): 61-68.
34. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., et al.

- Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin Compared with Interferon Alfa-2b plus Ribavirin for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C: Randomized Trial. Lancet, 2001, 358(9286): 958-965.
35. McGuinness P.H., Bishop G.A., Painter D.M. et al. Intrahepatic HCV RNA levels do not correlate with degree of liver injury in patients with chronic hepatitis C. Hepatology, 1996, 23 (4): 676-687.
36. McLindon J.P., Paver M.K., Babbs C. et al. Hepatitis C - related chronic liver disease among asymptomatic blood donors in the North West of England. J.Infect.Dis., 1995, 30 (3): 253-259.
37. Mosnier J.F., Degott C., Marcellin P. et al. The intraportal lymphoid nodule and its environment in chronic active hepatitis C: an immunohistochemical study. Hepatology, 1993, 17 (3): 366-371.
38. Naito M., Hayashi N., Hagiwara H. et al. Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. Hepatology, 1994, 19 (4): 871-875.
39. Okanoue T., Yasui K., Sakamoto S. et al. Circulating HCV-RNA, HCV genotypes, and liver histology in asymptomatic individuals reactive for anti-HCV antibody and their follow-up study. Liver, 1996, 16 (4): 241-247.
40. Perrillo R.P. The role of liver biopsy in hepatitis C. Hepatology, 1997, 26(3), Suppl.1: 57-61.
41. Persico M., Persico E., Suozzo R., et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. Gastroenterology, 2000, 118(4): 760-764.
42. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet, 1997, 349 (9055): 825-832.
43. Poynard T., McHutchison J., Manns M. et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology, 2002, 122: 1303-1313.
44. Prati D., Capelli C., Zanella A. et al. Influence of different hepatitis C virus genotype on the course of asymptomatic hepatitis C virus infection. Gastroenterology, 1996, 110 (1): 178-183.
45. Prieto M., Olaso V., Verdu C. et al. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction. Hepatology, 1995, 22 (2): 413-417.
46. Puoti C., Magrini A., Stati T. et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. Hepatology, 1997, 26 (6): 1393-1398.
47. Romeo R., Colombo M., Rumi M.G. et al. Lack of association between type of hepatitis C virus, serum load and severity of liver disease. J.Viral.Hepat., 1996, 3: 183-190.
48. Schalm S.W., Heathcote J., Cianciara J. et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. Gut, 2000, 46 (4): 562-568.
49. Shakil O., Conry-Cantilena C., Alter H.J. et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. Ann.Intern.Med., 1995, 123 (5): 330-337.
50. Shindo M., Arai K., Sokawa Y., Okuno T. The virological and histological states of anti-hepatitis C virus - positive subjects with normal liver biochemical values. Hepatology, 1995, 22 (2): 418-425.
51. Silini E., Bono F., Cividini A. et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. Hepatology, 1995, 21 (2): 285-290.
52. Smith D.B., Davidson F., Yap P.L. et al. Levels of hepatitis C virus in blood donors infected with different viral genotypes. J.Infect.Dis., 1996, 173 (3): 727-730.
53. Stanley A.J., Haydon G.H., Piris J. et al. Assessment of liver function in patients with hepatitis C and normal transaminase levels. Eur.J.Gastroenterol.Hepatol., 1996, 8 (7): 869-872.
54. Zanella A., Conte D., Prati D. et al. Hepatitis C virus RNA and liver histology in blood donors reactive to a single antigen by second generation recombinant immunoblot assay. Hepatology, 1995, 21 (4): 913-917.
55. Zeuzem S., Feinman V., Rasenack J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. New Engl. J. of Med, 2000, 343(23): 1666-1672.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ ЧИТАТЕЛЕЙ

ВОПРОС: Скажите, пожалуйста, как можно быстро защитить от гепатита В ранее не привитого против этой инфекции, которому предстоит срочная операция с массивным переливанием крови?

М.С. Носкова, Москва

ОТВЕТ: До недавнего времени в этих случаях можно было использовать лишь специфический высокотитражный иммуноглобулин. Однако его введение может защитить человека от гепатита В лишь непродолжительное время. Рекомендованное сегодня для быстрого создания поствакцинального иммунитета трехкратное введение вакцины против гепатита В с месячным интервалом обеспечивает формирование иммунитета не ранее чем через 3 месяца.

В самое последнее время разработана и апробирована в практике новая схема введения вакцины против гепатита В для экстренной защиты от ВГВ-вирусной инфекции. С этой целью вакцину вводят трехкратно по схеме 0 - 7 - 21 день с обязательной ревакцинацией через 12 месяцев.

НОВОСТИ СО ВСЕГО МИРА

Анализ рентабельности применения - пегинтерферона-альфа 2b в сочетании с рибавирином для лечения пациентов с хроническим гепатитом С, не получавших лечения ранее. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C.

BUTI*, M. MEDINA, M. A. CASADO, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 687-694.

Цель. Оценить затратную эффективность терапии и значение приверженности к ней у нелеченных больных хроническим гепатитом С.

Методы. С помощью дерева принятия решений на модели Маркова были проанализированы четыре схемы лечения пегинтерфероном альфа-2b с рибавирином (ребетолом) или интерфероном альфа 2-b с рибавирином (ребетолом). Использовали данные клинических исследований. Анализ проводили с точки зрения испанской системы здравоохранения. **Результаты.** Коэффициент эффективности дополнительных затрат на пегинтерферон альфа 2b с рибавирином в фиксированной дозе по сравнению с интерфероном альфа 2b с рибавирином составил 8478 евро на год спасенной жизни. Высокая приверженность к лечению и подбор дозы рибавирина с учетом массы тела сопровождалась снижением коэффициента эффективности дополнительных затрат до 1636

евро на год спасенной жизни и 721 евро на год спасенной качественной жизни. У больных с генотипом 1, следовавших предписаниям врача, коэффициент эффективности дополнительных затрат снизился до 916 евро на год спасенной жизни и 404 евро на год спасенной качественной жизни; при этом пороговый возраст, при котором терапия была затратно эффективной, увеличился с 64 до 69 лет. Анализ чувствительности показал, что изменения значений наиболее важных параметров не отражались на результатах исследования.

Заключение. С помощью метода Маркова показали, что с клинической и фармакоэкономической точек зрения оптимальным методом лечения хронического гепатита С является применение пегинтерферона альфа 2b с рибавирином (Ребетолом) в дозах, подобранных с учетом массы тела, при высокой приверженности к терапии, особенно у генотипированных больных.

В 2002 году А.А.Рагимовым с соавторами в Российском научном центре хирургии РАМН были привиты по этой ускоренной схеме вакциной Engerix-B (с содержанием 20 мкг. HBsAg в одной дозе) 226 пациентов (107 - мужчин и 119 женщин) в возрасте от 19 до 69 лет, поступивших в этот центр для различных хирургических вмешательств. В результате к 21 дню у 69,4% привитых отмечено появление анти-HBs в защитной концентрации. Причем, у 82% таких лиц концентрация анти-HBs была выше 100 МЕ/л. Через месяц после завершения трехкратной вакцинации специфические антитела были выявлены у 81,1%.

Слабовыраженные местные и общие реакции имели место у 12,2% вакцинированных лиц по ускоренной схеме. В настоящее время эта схема вакцинации против гепатита В широко используется в странах Западной Европы у больных, которым предстоят плановые оперативные вмешательства, а также у туристов и других лиц, выезжающих в регионы, гиперэндемичные по гепатиту В.

И.В.Шахгильдян,

Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН

Маркеры активности болезни при хронической вирусной инфекции, вызванной вирусом гепатита В

Markers of disease activity in chronic hepatitis B virus infection.

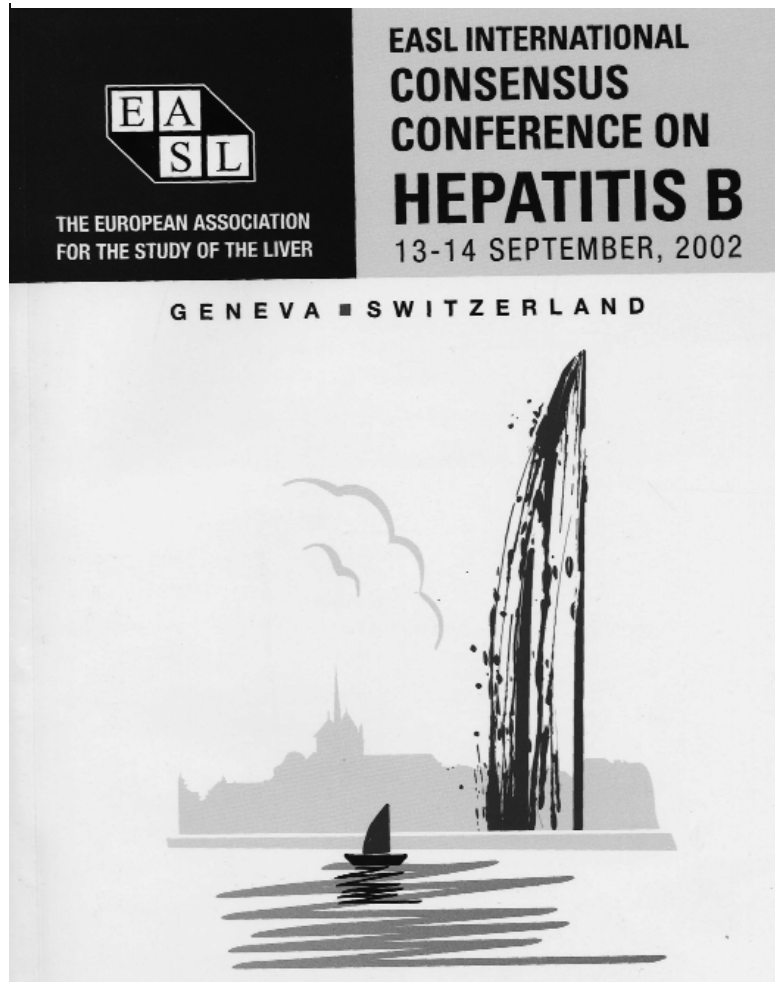
Yalcin K, Degertekin H, Yildiz F et al.

Clin Invest Med 2003 Feb;26(1):27-34

Определение активности болезни является важной характеристикой при ведении больных с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV). Целью исследования явилось изучение корреляции между концентрациями HBV ДНК и HBe антигена (HBeAg), уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ), гистологической активностью, возрастом и полом у пациентов с хроническим гепатитом В, акцентируя внимание на HBeAg-негативных больных с высоким уровнем репликации вируса, но нормальными показателями печеночных ферментов и умеренной тяжестью болезни. **Метод:** В университетском медицинском центре в Турции проспективно обследовано 179 хронических носителей HBsAg, которые первоначально были разделены на 2 группы согласно HBeAg-позитивности, а затем на 4 группы в зависимости от наличия HBV ДНК, HBeAg-статуса и уровней АЛТ. Клинические, вирусологические и гистологические различия у этих больных были оценены относительно HBeAg статуса. Из 179 человек 120 (67%) были HBeAg-позитивны и 59 (33%) - HBeAg-негативны.

Средний возраст (и стандартное отклонение) в первой группе составлял 24.8 (7.60) во второй - 32.2 (11.2) года ($p < 0.001$). Для HBeAg-негативных пациентов была характерна более выраженная тяжесть течения болезни, преобладание лиц мужского пола и более низкий уровень HBV ДНК в сыворотке крови, чем у HBeAg-позитивных больных ($p < 0.05$). HBeAg статус тесно коррелировал с возрастом. Отмечена также существенная корреляция между возрастом и уровнем HBV ДНК, но не между уровнем HBV ДНК и активностью заболевания в изучаемых группах. Было обнаружено, что у некоторых анти-HBe-позитивных пациентов уровни АЛТ ниже нормы и гистологические изменения минимальны или отсутствуют, несмотря на высокий уровень вирусной репликации. **Заключение:** Мониторинг АЛТ представляется важным для оценки гепатоцеллюлярного повреждения у больных хроническим гепатитом В. HBeAg-негативных пациентов с повышенными или нормальными уровнями АЛТ следует рассматривать как высокоинфекционных лиц при хронической HBV инфекции.

ОТЧЕТЫ О СИМПОЗИУМАХ И КОНФЕРЕНЦИЯХ

Международная конференция по гепатиту В.
13 - 14 сентября 2002 года, Женева (Часть 2)

На второй сессии конференции рассмотрены вопросы эпидемиологии и профилактики гепатита В. С докладами выступили исследователи, которые во многом определяют стратегию и тактику профилактических мероприятий. Daniel Shouval (Израиль) дал характеристику современным вакцин против гепатита В и методологии их изготовления. Основой вакцин против гепатита В служит поверхностный антиген (НВsAg), в ответ на введение которого вырабатываются протективные антитела, защищающие от последующих заражений. Было отмечено, что помимо гуморального иммунитета в защите от гепатита В принимает участие и клеточное звено иммунитета. Значение этого иммунитета особенно важно у лиц, первично ответивших на вакцинацию выработкой анти-НВs, у которых через несколько лет происходит уменьшение уровня анти-НВs до концентраций, недоступных современным методам индикации. В таких случаях именно клеточный иммунитет обеспечивает защиту от гепатита В.

Современные рекомбинантные вакцины против гепатита В, основанные на белке, синтезированном с S-гена ВГВ, обладают высокой иммуногенной активностью и позволяют защитить от заболевания более 95% иммунокомпетентных людей. По мнению докладчика, дальнейшее развитие вакцинных препаратов связано с синтезом частиц НВsAg, дополнительно обладающим антигенными детерминантами, кодированными Pre-S1 и Pre-S2 участками S-гена ДНК ВГВ. Эти вакцины могут быть использованы в качестве лечебных у больных хроническим гепатитом В. Вероятно, поиск новых суперпродуктов

НВsAg и применение клеток млекопитающих для получения вакцин против гепатита В может обеспечить появление на рынке более дешевых и эффективных вакцинных препаратов. Важный вывод, который был отмечен не только в докладе, но и в заключительном отчете конференции, - введение вакцины против гепатита В защищает не только от "дикого" штамма ВГВ, но и от мутантных форм вируса.

Несмотря на то, что вакцина против гепатита В считается одной из самых применяемых и изученных вакцин, вопросам, связанным с безопасностью их использования, был посвящен доклад Philippe Duclos (ВОЗ, Швейцария). С 1982 года, начала применения вакцин против гепатита В, провакцинировано более 1 миллиарда человек. К концу 2001 года 142 страны мира включили вакцинацию против гепатита В в национальный календарь профилактических прививок. Казалось бы, вакцина хорошо изучена и её безопасность подтверждена многочисленными работами. Тем не менее, время от времени публикуются сообщения (часто не в научных изданиях) о возможной причинной связи вакцинации с возникновением: ревматоидного артрита; диабета, синдрома хронической усталости, облысения, лейкоза, рассеянного склероза и пр. Особый резонанс в мире вызвали публикации во Франции о возможной взаимосвязи рассеянного склероза с вакцинацией против гепатита В. В последующем многократные, строго контролируемые исследования, проведенные в различных странах мира (США, Франция, Германия и др.), доказали полное отсутствие такой взаимосвязи. Также не была доказана взаимосвязь вакцинации с вышеперечисленными заболеваниями. По мнению Ф. Дуглоса, сообщения о неблагоприятном воздействии вакцины против гепатита В связаны с несколькими причинами: ошибками, допущенными в процессе проведения работ; отсутствием биологической гипотезы; серьезными недостатками в анализе результатов; желанием некоторых авторов получить сенсационные результаты, позволяющие оказаться в центре внимания, пусть даже связанного со скандалом.

Массовому применению вакцины против гепатита В в Европе и мире посвящен доклад Rem Namgyal (Швейцария). Универсальная стратегия вакцинации против гепатита В включает обязательную вакцинацию всех новорожденных детей, подростков и лиц из групп повышенного риска инфицирования. Особое внимание уделено повсеместному внедрению вакцинации новорожденных детей. Международные программы, позволившие экономически слабым странам использовать более дешевые вакцинные препараты, обеспечивают успех этой работы. К концу 2000 года более 32% рожденных детей в мире получили 3 дозы вакцин против гепатита В. В июне 2002 году 154 страны заявили о вакцинации всех новорожденных детей.

Показателями положительного влияния вакцинации на уровень распространения гепатита В служат:

- снижение числа случаев острого гепатита В;
- снижение числа летальных случаев, связанных с циррозом печени и первичным раком печени;
- уменьшение процента лиц с наличием НВsAg среди групп населения, провакцинированного против гепатита В.

Анализ эффективности реализации национальных программ вакцинации продемонстрировал снижение числа случаев острого гепатита В. Так, например, в Централь-

ной Италии произошло снижение числа случаев острого гепатита В, при этом, в возрастной группе 15-24 года частота выявления НВsAg уменьшилась с 3,4% до 0,9%. Впечатляющие успехи достигнуты на Тайване, где начиная с июля 1984 года введена вакцинация новорожденных детей. В течение 10 лет произошел снижение носительства НВsAg среди детей до 12 лет с 9,3% до 1,3%. В это же время произошло почти двухкратное снижение числа регистрируемых случаев первичного рака печени.

Специальный доклад о проблеме гепатита В среди медицинских работников был представлен Michael Roggendorf (Германия). Ещё совсем недавно проблема гепатита В в медицинских учреждениях привлекала пристальное внимание руководителей здравоохранения и врачей-эпидемиологов. Возможность заражения гепатитом В была велика при хирургических операциях, в отделениях гемодиализа при проведении инвазивных процедур. Сегодня массовая вакцинопрофилактика медицинских работников позволила добиться снижения уровня заболеваемости острыми гепатитами среди медиков ниже, чем у населения. Введение одноразового инструментария также способствовало снижению риска инфицирования, как медицинских работников, так и пациентов. Вместе с тем, проблема гепатита В среди медицинских работников по-прежнему остается актуальной. Это связано с тем, что не все медицинские сотрудники провакцинированы против гепатита В. Кроме того, значительное число медиков болеют хроническим гепатитом В, что требует специальных программ по их лечению.

Третья сессия конференции рассмотрела вопросы терапии НВeAg - позитивного хронического гепатита В.

А. Сгахі с соавторами (Италия) в первой части доклада представили мета-анализ 24 рандомизированных клинических исследований, опубликованных в 1985-2002 годах, посвященных лечению интерфероном- α (ИФН- α) - НВeAg - позитивного хронического гепатита В.

На материале, включившем 1299 больных, 444 из которых не получали терапии (контрольная группа), авторы констатировали статистически достоверный эффект ИФН- α в отношении четырех признаков, свидетельствующих об ответе на лечение: нормализация уровня АЛТ, утрата НВeAg, стойкая потеря НВV^{NA} и освобождение от НВsAg. Однако лишь в четырех исследованиях прослежено влияние ИФН- α на гистологическую картину заболевания печени. В этих работах отмечена положительная динамика со стороны морфологических проявлений ХГВ, хотя сложности динамической оценки морфологической картины биоптатов печени, по мнению авторов, несомненны.

Использование короткого курса глюкокортикостероидов за 2-4 недели до начала терапии ИФН- α эффективно при исходно низком уровне АЛТ и безрезультатно - при значительном его повышении.

По мнению докладчика, оптимальным представляется введение 9-10 млн. МЕ ИФН- α 3 раза в неделю на протяжении 4-6 месяцев.

Для ответа на вопрос о влиянии терапии ИФН- α ХГВ на характер течения заболевания и прогноз авторы представили метаанализ 12 исследований, включивших 1975 больных, 1210 из которых вошли в контрольную группу. Срок наблюдения составил от 2,1 до 8,9 лет. Оценка четырех параметров - исчезновение НВsAg, декомпенсация болезни, развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и смерть от заболевания печени - показала благоприятное влияние ИФН- α а по всем указанным позициям, с наибольшей статистической значимостью в плане утраты НВeAg, с наименьшей - в отношении предупреждения ГЦК.

Заключая, авторы указывают на необходимость проведения длительных широких мультицентровых исследований для четкого ответа на возникшие в процессе работы вопросы.

J. Heathcote (Канада) анализирует результаты лечения ламивудином (длительность курса - 1 год) НВeAg-позитивного ХГВ. За основу взят материал двух рандомизированных исследований, выполненных в США (североамериканская и европейская популяции). В одном - лечение ламивудином проводилось взрослым (J.L. Dienstag с соавт., 1999 г.), в другом - детям (M.M. Jonas с соавт., 2002 г.). Ламивудин быстро снижает уровень ДНК ВГВ, нормализует уровень АЛТ, в ряде случаев утрачивается НВeAg, однако после прекращения лечения у значительной части больных вирусемия возобновляется и повышается уровень АЛТ. Показательно, что через 4 месяца после прекращения лечения ламивудином число больных с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ практически не отличалось от такового у получавших плацебо. YMDD мутант был обнаружен после 1 года лечения ламивудином у 32% больных.

J. Heathcote обозначил ряд вопросов, которые требуют дальнейшего изучения.

- Эффективность ламивудина на стадии цирроза печени.
- Возможные факторы риска появления YMDD мутанта: мужской пол, уровень вирусемии и др.
- Динамика гистологической картины после прекращения лечения ламивудином и при продолжении терапии после выявления YMDD мутанта.
- Вопрос длительности терапии после 1 года с учетом обострения с возвратом ДНК ВГВ и повышением уровня АЛТ, особенно у больных с циррозом печени.
- Влияние терапии ламивудином в плане предупреждения декомпенсации цирроза печени и/или развития ГЦК.

Доклад Yun-Fan Liaw (Тайвань) посвящен результатам исследования эффективности ламивудина в странах азиатского региона. Автор отметил, что ламивудин эффективен в плане супрессии ВГВ, нормализации АЛТ и улучшения гистологической картины болезни. Эффект особенно очевиден при более высоком долевом уровне АЛТ. Результат одинаков у НВeAg-позитивных и НВeAg-негативных больных. Появление YMDD мутанта ассоциируется с обострением заболевания, в том числе с развитием декомпенсации, особенно при продолжении лечения ламивудином. Автор заключает, что новая стратегия, включающая отбор больных и испытание новых препаратов, необходима.

Заключительным докладом на заседании, посвященном лечению НВeAg-позитивного ХГВ, было выступление G. Dusheiko (Великобритания) об адефовире дипивоксиле - третьем (после ИФН и ламивудина) лицензированном в Европе препарате для лечения ХГВ.

Адефовир дипивоксил 10 мг/сутки достоверно эффективен в плане сероконверсии НВeAg, редукции уровня ДНК ВГВ, нормализации уровня АЛТ по сравнению с плацебо. Большая доза препарата (30 мг/сутки) нежелательна в связи с появлением нефротоксичности при длительном использовании.

Адефовир дипивоксил показывает очевидный эффект у больных, у которых ламивудин неэффективен. 10 мг препарата имеют значительную противовирусную активность в этой группе с редукцией уровня ДНК ВГВ как при НВeAg-позитивном, так и при НВeAg-негативном ХГВ.

По мнению G. Dusheiko, использование адефовира дипивоксила как первой линии в лечении больных ХГВ может рассматриваться в связи с высокой возможностью резистентности. Автор подчеркивает, что важен вопрос комбинации противовирусных препаратов. Необходима долговременная программа изучения эффективности адефовира дипивоксила при ХГВ.

Четвертая сессия этой конференции была посвящена вопросам развития лекарственной резистентности вируса гепатита В, разработке новых противовирусных препаратов и современной стратегии лечения НВV-инфекции. Так, в докладах F. Zoulim (Франция) и S. Locarnini (Австралия) отмечалось, что результаты проведенных клинических испытаний и независимых исследований позволили опре-

делить механизмы развития резистентности вируса к лекарственным препаратам и клинические последствия этого факта. По мнению F. Zoulim, на сегодняшний день важно выработать критерии, позволяющие врачу-клиницисту прогнозировать появление резистентности к ламивудину. Автор доклада отмечает, что к ним можно отнести такие признаки, как наличие избыточной массы тела больного, высокого индекса гистологической активности процесса в печени по данным морфологического исследования, выраженный повышение уровня активности аланиновой аминотрансферазы сыворотки крови, а также высокая концентрация ДНК ВГВ в крови. Все эти факторы могут предрасполагать к появлению мутаций в геноме вируса гепатита В.

Развитие устойчивости вируса гепатита В к ламивудину является существенной проблемой в терапии хронического гепатита В. В настоящее время проводятся клинические испытания по применению новых лекарственных средств с целью повышения эффективности терапии при HBV-инфекции. Одним из наиболее перспективных препаратов можно назвать адефовир, который обладает по результатам проведенных клинических исследований мощным воздействием на ламивудин-устойчивые варианты вируса гепатита В. С учетом имеющихся на сегодняшний день фактов, подчеркивает автор, важно определить оптимальную стратегию по предотвращению развития вирусной резистентности, используя комбинацию лекарственных средств: аналогов нуклеозидов, иммуномодуляторов, в том числе пегелированных интерферонов, а также новых лечебных вакцин.

Лечение хронического гепатита В остается на сегодняшний день все еще открытой проблемой в связи с наличием ограниченной эффективности терапии, появлением мутантных вариантов вируса гепатита В, резистентных к лекарственным препаратам, развитием рецидивов после отмены противовирусной терапии. Нерешенными остаются до настоящего времени и вопросы лечения хронической HBV-инфекции у пациентов с циррозом печени, у лиц с иммунодефицитом, а также "неответивших" на лечение ламивудином и альфа-интерферонами.

Одним из путей решения этой проблемы R. Esteban (Испания) считает изучение эффективности и безопасности новых аналогов нуклеозидов у пациентов, страдающих хроническим гепатитом В, внедрение их в лечебную практику. Автор сообщения отметил, что ламивудин и адефовир продемонстрировали достаточно высокую эффективность и безопасность при применении в терапии хронического гепатита В. В докладе были подробно освещены результаты проведенных клинических испытаний по применению других новых аналогов нуклеозидов, таких как энтекавир, эмтрицитабин (FTC), клебудина (L-FMAU), бета-L-нуклеозида (L-dC, L-dT, L-dA). Так, в ходе клинических исследований по применению энтекавира были получены данные об эффективности применения этого препарата у пациентов с ламивудинустойчивым вариантом хронического гепатита В. Результаты изучения применения эмтрицитабина (FTC) позволяют говорить о способности препарата подавлять репликацию вируса гепатита В у лиц с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. Такие препараты, как клебудин (L-FMAU), 3-L-нуклеозид (L-dC, L-dT, L-dA), по данным проведенных клинических исследований, также продемонстрировали свою эффективность в лечении пациентов с этим заболеванием, но изучение препаратов только началось и преждевременно говорить на сегодняшний день о возможности их применения в широкой клинической практике. По мнению автора доклада, будущее в лечении ХГВ заключается в применении комбинации лекарственных препаратов, среди которых наиболее перспективными являются аналоги нуклеозидов.

В ходе конференции особое внимание было уделено применению пегелированных интерферонов в лечении HBeAg-позитивного хронического гепатита В. В докладе G. Cooksley (Австралия) отмечалось, что проведенные исследования по лечению пациентов с хроническим гепати-

том В продемонстрировали почти в два раза большую эффективность терапии пегелированными интерферонами по сравнению со стандартным альфа-интерфероном. Полученные факты наглядно показали целесообразность проведения дальнейшего изучения использования пегелированных интерферонов при хроническом гепатите В.

Появление резистентных к лекарственным препаратам вариантов вируса гепатита В делает актуальными поиски путей решения этой проблемы. В докладе S. Schalm (Голландия) были подробно освещены вопросы комбинированной терапии у пациентов с хроническим гепатитом В. Одной из перспективных, по мнению исследователя, можно считать терапию, включающую назначение ламивудина и альфа-интерферона при лечении этого заболевания, что позволяет добиться большей эффективности терапии и предупредить появление ламивудинустойчивых вариантов вируса гепатита В. По мнению автора, этот вариант лечения перспективен у пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В. При анализе результатов лечения пациентов с HBeAg-негативным гепатитом было отмечено, что данная комбинированная терапия позволяет уменьшить появление YMDD-мутантных вариантов вируса гепатита В, но, к сожалению, не увеличивает частоту вирусологического ответа.

Особые трудности возникают при лечении больных хроническим гепатитом В, у которых применение альфа-интерферонов малоэффективно или противопоказано: это пациенты с иммунодефицитом различной этиологии, больные с циррозом печени, с аутоиммунными или психическими заболеваниями. По мнению автора, у данной категории пациентов, страдающих хроническим гепатитом В, возможно, будет эффективно и безопасно использование комбинации аналогов нуклеозидов (ламивудина, адефовира, энтекавира). Однако автор подчеркнул, что этот вопрос находится в стадии клинического изучения. В настоящее время активно исследуется эффективность и безопасность применения ламивудина и адефовира. При применении данной комбинации лекарственных препаратов были получены первые обнадеживающие результаты в ходе лечения пациентов с ламивудинустойчивым хроническим гепатитом В, а также у больных с циррозом печени, у ВИЧ-инфицированных, но необходимо дальнейшее внимательное изучение применения комбинации аналогов нуклеозидов. Автор доклада особо подчеркнул, что риск побочных эффектов данной терапии невелик и главным образом связан с нефротоксичностью данной группы препаратов. На сегодняшний день на вопросы об эффективности и безопасности комбинированной терапии при хроническом гепатите В нельзя дать однозначный ответ, а значит, применение этих схем лечения должно проводиться в рамках клинических испытаний.

В сообщении S. Pol (Франция) освещены вопросы применения иммуномодулирующих препаратов, лечебных вакцин в терапии хронического гепатита В. По данным автора, ограниченная эффективность интерферонотерапии, высокий риск развития рецидива после отмены терапии ламивудином, появление лекарственной резистентности вируса гепатита В делает целесообразными поиски новых схем лечения хронического гепатита В: объединение противовирусного действия ламивудина, адефовира, иммуномодуляторного действия препаратов интерферонового ряда, производных тимуса, а также лечебных вакцин. Активно изучается эффективность воздействия на репликацию вируса гепатита В цитокинов, интерлейкина- α и 12, тимозина. Все большее внимание уделяется использованию лечебных вакцин в лечении хронического гепатита В. Применение вакцинотерапии при этом заболевании позволяет сократить материальные затраты, связанные с лечением, но, к сожалению, вопросы безопасности на сегодняшний день до конца не изучены.

На заседании (сессия 5), посвященном лечению HBeAg - негативного хронического гепатита В, было представлено 4 доклада.

Доклад профессора F. Bonino (Италия) представлял

собой обзор имеющейся информации об истории изучения, последних открытиях и новой классификации HBeAg - негативного ХГВ.

Ссылаясь на исследование 1986г., проведенное F. Bonino, F. Rosina, M. Rizzetto с соавторами, докладчик указывает на имеющиеся отличия HBeAg - негативного ХГВ от HBeAg - позитивного ХГВ. Так, средний уровень концентрации ДНК ВГВ в сыворотке у пациентов этой группы был ниже, в цитоплазме клеток чаще определялся HBeAg, заболевание печени протекало тяжелее. ХВГ у HBeAg - негативных пациентов вызывается мутированным вариантом вируса гепатита В, неспособным секретировать растворимую форму нуклеокапсидного протеина ВГВ.

Описано 2 группы мутаций в core и pre core регионах генома вируса, которые блокируют HBeAg продукцию на уровне трансляции. Приведены интересные сведения о географическом распределении генотипов ВГВ. HBeAg - негативный ХГВ наиболее часто встречается в Южной Европе и Азии, где он составляет от 30 до 80% случаев. У носителей "дикого" штамма ВГВ может одновременно быть HBeAg - негативный штамм вируса.

Докладчик представил описание естественного течения HBeAg-негативного/анти-HBe позитивного ХГВ у жителей Средиземноморья. У большинства из них инфекция начиналась в детстве, сочеталась с высокой частотой внутрисемейной инфицированности ВГВ и низкой частотой парентерального пути распространения и острого гепатита в анамнезе. Заболевание обычно начиналось асимптомно на 3-4 десятилетия жизни и приводило к гистологически подтвержденному циррозу к 45-летнему возрасту. В последующие 10 лет у четверти пациентов цирроз прогрессировал до конечной стадии.

F. Bonino выделяет три варианта естественного течения HBeAg - негативного/анти-HBe позитивного ХГВ:

- Острый возвратный гепатит В прерывистого течения с периодическими биохимическими и вирусологическими обострениями и частыми, длительными и спонтанными ремиссиями.
- Упорный непрерывный ХГВ с постоянным уровнем активности без ремиссий. В среднем через 10 лет у 50% пациентов этой группы развивался цирроз печени.
- Упорный непрерывный ХГВ с периодическими ухудшениями, который ассоциируется с развитием цирроза печени до конечной стадии.

Маркерами активности процесса в печени у пациентов с HBeAg - негативным/анти-HBe-позитивным ХГВ являются уровень ДНК ВГВ (пограничная величина - 10^4 - 10^5 копий/мл) и уровень Ig M анти-HBe (пограничная величина 4 IU PEI).

Второй доклад группы авторов из университетской клиники г.Пизы во главе с M. Brunetto был посвящен лечению HBeAg - негативного/анти-HBe - позитивного ХГВ препаратами интерферона. Показано, что на фоне лечения препаратами интерферона в дозе 5-6 млн. в течение 12-24 месяцев от 57 до 90% пациентов демонстрировали снижение уровня ДНК ВГВ до неопределяемого и нормализацию показателей активности АЛТ. Однако после окончания лечения в течение 6 месяцев в 25 - 89% случаев развивался рецидив заболевания. Причем наименьшее число рецидивов (25%) наблюдалось при проведении двухлетнего курса лечения. В заключение авторы надеются на оптимизацию интерферонотерапии в будущем за счет своевременного начала лечения и использования более длительных курсов терапии.

M. Rizzetto с соавторами доложили результаты трех исследований длительной (2-5 лет) монотерапии ламивудином больных HBeAg - негативным ХГВ и циррозом печени, которые показали, что использование ламивудина не ведет к иррадиации ВГВ, но вызывает снижение уровня его репликации, нормализует биохимические показатели и улучшает морфологическую картину в печени. Вместе с тем продолжительное лечение ламивудином повышает риск появления устойчивых к ламивудину штаммов ВГВ, в связи с чем у некоторых пациентов может иметь

место обострение заболевания. Лечение ламивудином в течение 12 месяцев ведет к появлению YMDD мутантов в 15 - 27% случаев, а лечение в течение 24 месяцев - в 57 - 64% случаев.

Авторам представляется перспективным изучение комбинированной терапии ламивудином в сочетании с другими противовирусными препаратами, особенно с адефовиром в дозе 10 мг в день.

Сообщение профессора S. Hadziyannis (Греция) вызвало большой интерес, т.к. было посвящено лечению пациентов с HBeAg - негативным ХГВ новыми противовирусными препаратами (адефовир и др.). Представлена информация о новом многообещающем нуклеотидном аналоге аденозина - адефовире, который назначается через рот, а через 24 часа 90% его выводится с мочой. После транспортировки препарата в клетку происходит его фосфорилирование, что приводит к конкурентному ингибированию синтеза ДНК вируса.

Доложены результаты 48-недельного клинического испытания терапии адефовиром пациентов с HBeAg - негативным ХГВ. Из 184 пациентов 123 был назначен адефовир (АДФ) в дозе 10 мг в день, 61 пациент получал плацебо. К концу курса терапии у 64% больных, леченных АДФ, имело место снижение индекса Кнодделя на 2 балла, у 72% нормализовалась АЛТ, у 51% в крови исчезла ДНК HBV. Ежедневная доза адефовира 10 мг оказалась хорошо переносимой и безопасной.

При использовании ежедневной дозы 30 мг адефовира отмечено появление легкого и обратимого ухудшения функции почек. Дозы АДФ в 60 и 120 мг в сутки ассоциировались с повышенным риском нефротоксичности.

Докладчик привел результаты исследования H. Yang с соавторами, которые сообщают об отсутствии развития резистентности к АДФ через 72 - 136 недель лечения. АДФ оказался эффективным в отношении всех типов устойчивых к ламивудину YMDD мутантных штаммов и HBeAg - негативных пациентов с декомпенсированным циррозом печени или после трансплантации печени.

Предварительные исследования показали одинаковые результаты подавления репликации YMDD мутантного штамма ВГВ при монотерапии АДФ и при комбинированной терапии АДФ и ламивудином. Является ли монотерапия АДФ такой же эффективной, как комбинация АДФ и ламивудина, еще предстоит выяснить.

Поскольку при монотерапии АДФ часто наблюдалась реверсия YMDD мутантного штамма ВГВ в природный, автор высказал предположение, что комбинированная терапия АДФ в сочетании с ламивудином предотвращает это явление.

Другой новый противовирусный препарат - энтекавир также заслуживает внимания и изучения. Энтекавир - это карбоксильный аналог гуанозина. Наиболее эффективной оказалась суточная доза препарата - 1 мг.

Фторпроизводное ламивудина - эмтрицитабин и аналог пиримидина - клебудин также подавляют репликацию вирусной ДНК. Оптимальные дозировки этих препаратов изучаются. Интерес клиницистов вызывает также новый класс натуральных нуклеозидов - L - нуклеозиды, которые показали сильную специфическую ингибирующую активность в отношении гепаднавирсов.

Профессор S. Hadziyannis подвел итоги сессии и высказал надежду на то, что появившиеся новые препараты оправдают ожидания клиницистов.

Шестая сессия была посвящена гепатиту В у отдельных контингентов больных (special populations). Специфика клинических проявлений, течения и исходов, диагностики, а также ведения таких пациентов является очень важным аспектом проблемы гепатита В и заслуживает серьезного внимания.

R. Perillo (США) посвятил свой доклад ведению больных с ВГВ ассоциированным циррозом печени. На основании обобщения опыта ведения 600 пациентов автор приходит к выводу, что цирроз, обусловленный хронической ВГВ-инфекцией, приводит к снижению продолжительности

тельности жизни. Возможности лечения для таких больных до недавнего времени были весьма ограничены. У больных с циррозом на стадии В или С, по классификации Child-Pugh, применение интерферона противопоказано, а у пациентов с менее выраженной декомпенсацией может даже причинить вред. Ряд исследований показали, что ламивудин легко переносится и часто улучшает функцию печени, клинический статус у больных с декомпенсированным циррозом. Основной проблемой при монотерапии ламивудином остается неприемлемо высокий риск развития лекарственной резистентности. Однако существует определенное количество альтернативных нуклеозидов, активных по отношению как к дикому штамму вируса, так и к ламивудин-резистентному ВГВ, что несомненно будет иметь огромное значение в будущем.

К этим препаратам в первую очередь относится широко обсуждавшийся на конференции адефовир, сходный по антивирусному действию с ламивудином, но в силу его особенностей не вызывающий резистентности. Однако пока препарат проходит третью фазу клинических испытаний и не является лицензированным.

Два доклада были посвящены проблеме трансплантации печени при ВГВ ассоциированных заболеваниях (B.Roche, D.Samuel и M.Beringuer, T.Wright). Трудно не согласиться с авторами, что антивирусная стратегия - важнейший аспект этой проблемы, связанный с профилактикой и лечением реинфицирования.

Внедрение в клиническую практику длительных курсов применения анти-НВс иммуноглобулинов в целях профилактики возврата ВГВ-инфекции явилось огромным прорывом в области лечения гепатита В. Использование ламивудина перед трансплантацией и применение комбинации ламивудина с анти-НВВ иммуноглобулинами в посттрансплантационный период делает реальной перспективу снижения уровня ВГВ-реинфекции у пациентов с ВГВ-репликативным циррозом печени.

Сложной и, к сожалению, нередко встречающейся ситуацией является хронический гепатит В у лиц с ВИЧ-коинфекцией. В специальном докладе на эту тему I.Benhamou (Франция) отметил, что лечение хронического гепатита В у лиц с ВИЧ-коинфекцией еще широко не изучено. Благодаря двойной антивирусной активности ламивудина и теновира дизопроксила фумарата (ТДФ) при обсуждении лечения должны учитываться ВИЧ и ВГВ-инфекция. Ламивудин, используемый как часть противовирусной терапии, эффективен и безопасен в применении для управления НВВ-инфекцией. При этом доза ламивудина у этих пациентов повышается до 300 мг/сут. Однако, возможность формирования резистентности колеблется от 15% до 20%. Предварительные сообщения об антивирусной активности ТДФ, в рамках высокоактивной антиретровирусной терапии, демонстрируют обнадеживающие результаты по лечению как дикого, так и ламивудин-резистентного штамма ВГВ-инфекции. При применении адефовира дипивоксила была продемонстрирована эффективность и безопасность в отношении лечения ламивудин-резистентного НВВ. Активность альфа2 интерферона и комбинационная терапия также остается под пристальным вниманием исследователей для использования в этой группе.

Отдельное, очень интересное сообщение было посвящено лечению ГВ у пациентов на гемодиализе и на иммуносупрессивной терапии, а также у больных с фульминантным гепатитом и у пациентов после пересадки сердца и почек. (M.Manus et al., Германия). Авторы отмечают, что лечение ВГВ-инфекции является специфическим у особых контингентов больных, таких как пациенты до и после трансплантации почки, сердца. Для всех этих групп интерферон альфа имеет очень большие ограничения или же вообще противопоказан. Ламивудин же у таких больных высоко эффективен. Если же формируется резистентность и требуется новый нуклеозидный аналог, несомненно, выходом из ситуации будет адефовир. Попытки лечения и предотвращения реактивации ВГВ-инфекции у иммуносупрессивных пациентов являются решающими. Предотв-

ражение реактивации вируса является гораздо более выгодным для пациента, чем терапия реактивации процесса. В связи с тем, что терапия в целях предотвращения реактивации процесса ограничена жесткими временными интервалами, вероятность возникновения резистентности в этом случае низка.

Фульминантный гепатит является грозным течением острого гепатита, часто приводящим к развитию фульминантной печеночной недостаточности. Попытки консервативной терапии печеночной недостаточности малоэффективны, так что почти всегда требуется пересадка печени. Однако очень интересными являются данные авторов о том, что на ранней стадии развития фульминантного гепатита, когда острое повреждение печени и ее функции уже очевидно, а печеночная энцефалопатия еще не выросла, может быть эффективным применение нуклеозидных аналогов, в частности, ламивудина.

В докладе, касающемся ВГД-гепатита, как инфекции, облигатно сопряженной с ГВ, P.Farci (Италия) привела материалы, утверждающие, что единственным препаратом, который может считаться в какой-то степени эффективным при ГД, является альфа-интерферон. Причем "работают" только высокие дозы (5 млн. МЕ ежедневно или 9 млн. МЕ 3 раза в неделю) и длительные курсы (приводится известный с 1999 года случай обратного развития цирроза печени при ежедневном введении 5 млн. МЕ в течение 12 лет!)

При трансплантации печени по поводу ВГД-ассоциированного цирроза риск реинфицирования может быть предотвращен антивирусной терапией, направленной против НВВ.

Центральным сообщением сессии, посвященной особым контингентам больных ГВ, был доклад F.Bortolotti (Италия), - единственный на конференции по проблеме ХГВ у детей. Автор справедливо подчеркнула, что дети нуждаются "в особо бережном и внимательном ведении и лечении".

Основываясь на собственном опыте и обширных данных мировой литературы, F.Bortolotti утверждает, что хронический гепатит В изначально протекает достаточно спокойно, как в детском, так и в подростковом возрасте. Осложнения следует ожидать во взрослом возрасте, особенно у лиц с перинатальным инфицированием. Вследствие этого наиболее эффективным в лечении хронического гепатита В у детей представляется предупреждение развития осложнений, вместо неотложных мероприятий по их лечению. До сих пор главной целью лечения были и остаются индукция или ускорение процесса перевода больного из состояния активной вирусной репликации в неактивное вирусносительство, в конце концов приводящее к эрадикации инфекции. Контрольными точками успеха лечения являются: клиренс ДНК ВГВ, исчезновение НВеАг и последующая анти-НВе сероконверсия, нормализация показателей АЛТ, улучшение гистологической картины печени, а также возможное исчезновение НВсАг. Автор приводит материалы, говорящие о том, что после периода наблюдения, длившегося от 7 до 11 лет, риск развития поздних осложнений (ГЦЦ) или терминальных заболеваний печени был ниже в группах, получавших лечение, чем в не получавших его. По мнению автора, противовирусное лечение детей оправдано не только медицински и социально, но и экономически, в связи с более низкой применяемой дозой и большей ожидаемой продолжительностью жизни.

Справедливо утверждая, что в настоящий момент единственным препаратом, лицензированным для лечения ХГВ у детей, является интерферон (ИФН), F.Bortolotti приводит результаты первых исследований по применению ламивудина. Автор подчеркнула очень хорошую переносимость препарата и столь существенное в педиатрии оральное применение при достаточной эффективности. YMDD-мутация вируса, сопряженная с развитием резистентности к препарату, возникает у детей реже, чем у взрослых (19%). Автор считает, что исследования по применению ламивудина при ГВ у детей необходимо продолжать.

На состоявшейся по окончании докладов дискуссии были подведены итоги и сделаны следующие выводы:

Имеющиеся к настоящему моменту данные не позволяют выработать единственную верную тактику, алгоритм и режимы лечения как гепатита В, так и вариантов сочетанных инфекций.

Врач должен полагаться на клиническую картину заболевания более, чем на данные лабораторных методов, поскольку их интерпретация неоднозначна, нет единых подходов и критериев оценки результатов.

Препараты выбора для лечения хронического гепатита В.

Интерферон альфа на сегодняшний день остается ценным средством терапии хронического гепатита В. Это справедливо и для детей, у которых применение интерферона статистически достоверно учащает элиминацию НВеАг, как и НВсАг.

Тем не менее, интерферон тем эффективнее, чем выше показатель АЛТ, что справедливо и для детей. Дети с АЛТ ниже двух норм плохо отвечают на терапию интерфероном. Надо учитывать также выраженные побочные эффекты и высокую стоимость курсового лечения интерферонами.

Ламивудин остается препаратом выбора для монотерапии у пациентов, особенно с декомпенсацией, а также с противопоказаниями для назначения интерферонов.

Видится, что потенциальные риски комбинированной терапии ламивудин/интерферон не превышают рисков назначения препаратов по отдельности. Возможности комбинированной терапии выглядят многообещающими, но исследования должны быть продолжены.

Перспективным препаратом представляется адефовир, который пока находится во второй фазе клинических испытаний.

Заключительная (седьмая) сессия подвела итоги проведенной конференции, отметив при этом наиболее важные направления исследований.

В докладе на тему "Перспективы терапии гепатита В" С.Теро и соавторами (Франция) акцентировали внимание на том, что в мире проживает значительное количество больных хронической ВГВ инфекцией, несмотря на эффективную вакцинацию. Развитие ВГВ-обусловленных цирроза печени и гепатоклеточной карциномы (ГКЦ) является причиной смерти четверти миллиона человек ежегодно. Вместе с тем, существующая в настоящее время терапия, основанная на использовании ИФН-α и аналогов нуклеозидов (ламивудина и адефовира дипивоксила), эффективна лишь у 15-40% больных.

Значимый аспект хронической ВГВ-инфекции - интеграция вирусного генома в геном хозяина. При этом в отсутствие репликации ВГВ или при низком ее уровне указанный феномен является одним из наиболее серьезных факторов индукции вирусом канцерогенеза. Очевидно, что развитие принципиально новой антивирусной стратегии необходимо.

Авторами обозначены будущие молекулярные подходы в разработке препаратов нового поколения и особое внимание уделено проблеме комбинированной терапии ХГВ.

Комбинация ингибиторов полимеразы является одним из потенциальных подходов к этой терапии. Путем комбинации аналогов нуклеозидов разного варианта действия (аналоги пурина, пиримидина и др.) можно получить больший противовирусный эффект. Аналоги нуклеозидов, которые были оценены в экспериментальных моделях или в клинических исследованиях, могут являться кандидатами для комбинированной терапии. Показано, что комбинация ламивудина с пенцикловиром и/или адефовиром дипивоксилом (экспериментальное исследование) снижает риск селекции полимеразных мутантов. По мнению авторов, в рамках комбинированной терапии следует чаще использовать лечебную вакцину.

Предупреждение ГЦК - одна из самых важных задач терапии ВГВ-инфекции. Даже ингибирование реплика-

ции НВВ, в случае если достигается в поздней стадии заболевания, может не снизить риск развития ГЦК. Известно, что своевременная и адекватная интерферонотерапия эффективна. В перспективе следует рассчитывать на генную терапию в плане профилактики ГЦК.

Сообщение P.Vonanni (Италия) было посвящено проблеме вакцинации и обозначено как "Перспективы общественного здоровья: реальное и прогнозируемое влияние вакцинации на эпидемиологию гепатита В".

Количество стран, применяющих вакцину против гепатита В в рамках национальной программы, увеличилось с 20 в 1991 году до 129 в 2000 году. К концу 2000 года охват тремя дозами вакцины составил 32% в большинстве индустриальных стран (по данным ВОЗ).

Важен показатель снижения случаев острого гепатита В вследствие осуществления программы вакцинации. Демонстративны в этом отношении страны, высокоэндемичные по гепатиту В. Материал, представленный автором, большой и убедительный. В качестве примера можно привести Тайвань. Показатель средней смертности от фульминантного гепатита В у детей снизился с 5,36/100 000 в 1975-1984 годах (до вакцинации) до 1,71/100 000 в 1985-1998.

В плане влияния вакцинации на тяжелые исходы ВГВ-инфекции также показательны результаты, полученные на о. Тайвань. Число случаев ГЦК среди детей в возрасте 6-14 лет снизилось с 0,7/100 000 в 1981-1986 годах до 0,57/100 000 в 1986-1990 и до 0,36/100 000 в 1990-1996.

P.Vonanni отметил сложность оценки побочных эффектов вакцины (хронический артрит, диабет и др.). В этом ракурсе возможны 3 варианта, объясняющие получаемые результаты:

- случайное совпадение проявлений того или иного заболевания с вакцинацией;
- вакцина может явиться триггером развития заболевания при наличии предрасположенности к нему;
- истинные побочные эффекты вакцины.

После обсуждения вышеуказанного вопроса в рамках ВОЗ было принято решение об отсутствии необходимости пересмотра рекомендаций по всеобщей вакцинации детского и юношеского контингента и продолжении вакцинации взрослых в группах повышенного риска.

С докладом, посвященным актуальным проблемам терапии ХГВ, выступил J.H.Noofnagle (США). По прошествии 25 лет после описания первого опыта применения ИФН-α при ХГВ, отмечает автор, оптимальное лечение этого заболевания остается неустановленным. Основная задача - выработка единой терапевтической стратегии. Для ее решения необходимы не только новые противовирусные средства, но и надежные серологические анализы, а также информация о естественном течении и иммунопатогенезе гепатита В.

J.H.Noofnagle подробно обсудил диагностические критерии и определения, конечные цели противовирусной терапии.

В заключение докладчик отметил, что оптимальный подход к противовирусной терапии ХГВ остается неустановленным. Меняющееся и непредсказуемое течение болезни, недостаточное понимание ее патогенеза, вариабельность в ответе на антивирусные агенты и отсутствие долговременной информации об исходе лечения обуславливают трудности формирования надежных терапевтических рекомендаций. Представляет интерес и перспективно использование стандартных подходов как в диагностике, так и в формулировке конечных целей терапии. Так как ХГВ - хроническое заболевание с меняющимися в долгосрочной перспективе исходами, наиболее надежная информация будет поступать от длительных наблюдений леченных и не леченных больных со всеми формами и вариантами болезни.

А.И.Громова, М.В.Ключко, П.Е.Крель, М.И.Мухайлов, Е.В.Михеева, А.Р.Рейзис, Н.Н.Цурикова